

Zwangerschap

Tot wanneer tocolyse? Het standpunt van de neonatoloog

Tocolyse of weeënremming is een vaak toegepaste methode bij dreigende vroeggeboorte. Toch is de behandeling niet onomstreden. Een belangrijke vraag is tot wanneer de methode zinvol kan worden toegepast.

P. Vanhaesebrouck

Redactionele coördinatie:
K. Wils

EXPRESINFORMATIE

Tocolyse zou in theorie de neonatale morbiditeit en mortaliteit bij vroeggeboorte kunnen terugdringen. Dat effect is echter niet aangetoond. Tocolyse brengt wel een tijdswinst teweeg die kan worden aangewend om de longrijping te bevorderen en zo nodig de zwangere vrouw naar een gespecialiseerd centrum te transporteren. Na 34 weken zwangerschap vervallen deze voordelen echter. In richtlijnen wordt tocolyse na 34 weken daarom niet geadviseerd. Maar de laatste jaren worden deze adviezen opnieuw ter discussie gesteld.

Voordelen van tocolyse

In theorie biedt tocolyse belangrijke voordelen. Als de tocolyse gepaard zou gaan met een significante toename van de intra-uteriene tijd, dan zou zij de neonatale morbiditeit en mortaliteit kunnen verminderen.

In de praktijk blijkt dit effect zich echter niet voor te doen. Weliswaar

maakt intraveneuze toediening van bètamimetica het mogelijk om de baring significant uit te stellen, met 24 tot 48 uur. Maar de bètamimetica verminderen niet de vroeggeboorte en hebben evenmin een effect op de neonatale morbiditeit en mortaliteit. Op grond daarvan concludeert het Britse *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* dat het ook gerechtvaardigd is om geen tocolyse toe te passen.¹ Toch moet de methode soms worden overwogen.

Tijdswinst

Tocolyse zorgt voor tijdswinst, die gebruikt kan worden om aan de moeder corticosteroïden toe te dienen die de foetale longrijping bevorderen. Longrijping leidt tot een significante reductie van de incidentie en ernst van het neonataal *respiratory distress syndrome* (RDS), en een daling in incidentie van neonatale sterfte en intraventriculaire hersenbloeding.² Ook kan men de gewonnen tijd aanwenden om de zwangere vrouw bij een ernstige vroeggeboorte over te brengen naar een perinataal centrum.

Na 34 weken lijkt longrijping bij dreigende, niet-gecompliceerde preterm geboorte echter nog weinig bij te dragen. Uit een geactualiseerde richtlijn van het *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* blijkt dat bij een zwangerschapsduur tussen 34 en 36 weken de trend tot reductie van RDS positief is, maar niet meer significant.³

Het transporteren van de zwangere vrouw naar een centrum voor intensieve neonatale opvang en behandeling is gezien de geringe kans op ernstige of onomkeerbare neonatale verwikkelingen niet meer aan de orde bij een dreigende, niet-gecompliceerde preterm geboorte na 34 weken.

Kortom, aangezien de voordelen van tijdswinst ontbreken, lijkt het weinig zinvol om na 34 weken zwangerschap nog tocolyse toe te passen.

Richtlijnen

Het twijfelachtige nut van tocolyse na 34 weken zwangerschap, komt ook tot uiting in de adviezen van zowel Europese als Amerikaanse wetenschap-

Tabel 1

Ziekenhuissterfte en kortetermijnmorbiditeit bij preterme pasgeborenen*

	34 weken (n=324)		35 weken (n=310)		P
	n	%	n	%	
gemiddelde geboortegewicht (g)	2.158		2.429		<0,05
RDS	40	12	11	3	<0,05
surfactant	15	5	6	2	ns
IPVV > 24 uur	29	8	13	4	<0,05
nCPAP	76	23	54	17	ns
conatale infectie	36	11	26	8	ns
ziekenhuissterfte	1	3‰	1	3‰	ns
gemiddelde duur ziekenhuisopname (dagen)	21		15		<0,05

* Kinderen geboren na een zwangerschapsduur van 34 en 35 weken opgenomen in een Belgische NIC-dienst gedurende 2004. Er zijn geen significante verschillen tussen beide groepen met betrekking tot ernstige neonatale morbiditeit zoals IVH, cPVL, BPD, ROP en NEC (zie tekst).

nCPAP: nasal continuous positive airway pressure; IPVV: intermittent positive pressure ventilation.

natale RDS vast bij een geboorte na 34 weken dan bij een geboorte na 35 of 36 weken zwangerschap. Gladstone en medewerkers meldten bijvoorbeeld een bijna viermaal hoger relatief risico van endotracheale beademing bij kinderen die na 34 weken zijn geboren (17%) dan bij kinderen die na 35 weken zijn geboren (4%).¹⁰

Eigen onderzoek

Wij hebben dit onderzoek overgedaan op basis de beschikbare gegevens in een prospectieve geografische database die 5.457 pasgeborenen omvat die in 17 van de 19 Belgische NIC-afdelingen (*Neonatal Intensive Care*) hebben verbleven gedurende het jaar 2004. De mortaliteit en kortetermijnmorbiditeit van pasgeborenen met een zwangerschapsduur van 34 volledige weken (n=324) werd vergeleken met die van kinderen die na 35 weken (n=310) waren geboren. Voor deze beoordeling werden uitsluitend kinderen geselecteerd die ter plaatse werden geboren (zogenaamde *inborns* en *in-uterotransfers*). Alleen spontaan preterme geboren kinderen die geen ernstige congenitale malformatie vertoonden, werden vergeleken.

Net als de andere recente studies vonden wij een significante afname van de incidentie van neonatale RDS: van 12% bij 34 weken naar 3% bij 35 weken. Het aantal kinderen dat behoefte had aan kunstmatige beademing gedurende meer dan 24 uur was eveneens significant verschillend (8% versus 4%). Dat gold ook voor de gemiddelde duur van de ziekenhuisopname. Mortaliteit (slechts 1 sterfgeval in beide groepen) en ernstige morbiditeit zoals hersenbloeding (IVH), cystische periventriculaire leukomalacie (cPVL), chronisch longlijden (CLD of BPD), prematuriteitsretinopathie (ROP) en necrotiserende enterocolitis (NEC) waren zeer uitzonderlijk en verschilden niet tussen de leeftijdsgroepen.

pelijke verenigingen voor obstetrie en gynaecologie.⁴⁻⁶

Zij zijn het erover eens dat de kans op neonatale complicaties na 34 weken zwangerschap zo sterk afneemt dat tocolyse en behandeling met corticosteroiden dan als regel niet meer geïndiceerd zijn. De gegevens die deze richtlijn ondersteunen, zijn van het hoogst mogelijke bewijsniveau.

Als bij een zwangerschap van meer dan 34 weken na voortijdige vliesbreuk preterme weeën dreigen op te treden, dan moet geboorte ten minste worden toegelaten; over dit beleid bestaat een vrij grote consensus.

Nieuwe trends

Ondanks de duidelijke richtlijnen wordt in de medische literatuur sinds 2000 geregeld de vraag opgeworpen of intraveneuze tocolyse na 34 weken toch niet moet worden overwogen. Dat heeft te maken met twee nieuwe trends.

Allereerst zijn er aanwijzingen dat de neonatale (vooral respiratoire) mor-

biditeit bij een zwangerschapsleeftijd na 34 weken hoger is dan gedacht, zodat een uitstel van de baring, al was het maar met één week, toch nog relevant is. Daarnaast zijn er nieuwe tocolytica beschikbaar gekomen die heel wat minder bijwerkingen hebben maar ten minste even effectief blijken als de bèta-agonisten.

EXPRESINFORMATIE

Onderzoek toont aan dat uitstel van de geboorte van 34 tot 35 weken de neonatale morbiditeit significant vermindert. Vooral de incidentie van RDS is duidelijk hoger na 34 weken dan na 35 weken.

Afname neonatale morbiditeit

Onderzoekers zijn tot de conclusie gekomen dat de neonatale morbiditeit ook na de 34ste zwangerschapsweek nog significant afneemt.⁷⁻⁹

Verskillende auteurs stellen een significant hogere incidentie van neo-

Een overzicht van de resultaten is te vinden in tabel 1.

EXPRESINFORMATIE

Atosiban, nifedipine en indometacine hebben wegens een betere verhouding tussen effectiviteit en bijwerkingen de bètamimetica verdrongen als voorkeursmiddelen. Toch zijn er nog vragen over de veiligheid van deze stoffen.

Nieuwe tocolytica

Wereldwijd geven alle recente *guidelines* de voorkeur aan dezelfde, nieuwere middelen.⁴⁻⁶

Atosiban en nifedipine hebben de bètamimetica verdrongen als gouden standaard. Zelfs indometacine heeft de voorkeur gekregen boven de bètamimetica.

Gunstiger profiel

De opmars van de nieuwere middelen is te danken aan de betere verhouding die bij deze stoffen wordt vastgesteld tussen effectiviteit en bijwerkingen.

Nifedipine blijkt uit een meta-analyse als tocolyticum even doeltreffend te zijn als de bètamimetica, maar heel wat minder bijwerkingen te veroorzaken voor moeder en kind.¹¹

Van de oxytocinereceptorantagonist atosiban is in een meta-analyse aangetoond dat hij inzake tocolytische activiteit even doeltreffend – maar niet doeltreffender – is dan de bètamimetica, en minder maternale en neonatale bijwerkingen op korte termijn veroorzaakt.¹²

Indometacine is ook even doeltreffend als de bètamimetica en heeft minder bijwerkingen. De trend naar minder maternale, foetale en neonatale bijwerkingen is voorlopig minder significant dan bij nifedipine en atosiban, zodat indometacine in de richtlijnen

nog niet hetzelfde niveau van voorkeur heeft bereikt als atosiban en nifedipine.¹³

Veiligheid

Ondanks de betere verhouding tussen effecten en bijwerkingen, zijn er nog kanttekeningen te maken bij de veiligheid van de nieuwere middelen.

Experimenteel onderzoek bij zwanere schapen had al in 1987 op het mogelijke gevaar van placentaire hypoperfusie bij gebruik van nifedipine gewezen. En recentelijk werd een onrustwekkende casus gepubliceerd van plotselinge foetale dood als gevolg van acute maternale hypotensie na slechts 2 oplaaddoses van 10 mg nifedipine.¹⁴ Bovendien kunnen we niet voorbijgaan aan de vaststelling dat nifedipine in België geregistreerd is als antihypertensivum en niet als tocolyticum. Bij het optreden van vooralsnog onbekende bijwerkingen kan dat medisch-juridische problemen opleveren.

Van atosiban zijn de langetermijneffecten op blootgestelde kinderen nog niet bekend.

Atosiban versus nifedipine

Tussen de twee voorkeursmiddelen – nifedipine en atosiban – wordt vooralsnog geen onderscheid gemaakt. Ze werden tot op heden slechts één keer rechtstreeks met elkaar vergeleken.¹⁵ Beide middelen werden evenwaardig bevonden maar atosiban bleek significant minder maternale bijwerkingen te veroorzaken.

De meta-analyse tot dan toe betrof de onrechtstreekse vergelijking van nifedipine met atosiban door gekruiste analyse van 9 RCT's die nifedipine vergeleken met bèta-agonisten en 4 RCT's die atosiban vergeleken met bèta-agonisten.¹⁶ Hieruit was naar voren gekomen dat nifedipine de neonatale RDS significant meer reduceert dan atosiban. Nifedipine heeft bovendien het niet te

verwaarlozen voordeel dat het veel goedkoper is en eenvoudiger kan worden toegediend, via orale weg.

Conclusie

Globaal leidt tocolytische therapie niet tot een betere perinatale prognose. Op grond daarvan kan men concluderen dat het ook gerechtvaardigd is om geen tocolyse toe te passen. De techniek is wel zinvol als tijd moet worden gewonnen om de longrijping te bevorderen of om de zwangere vrouw naar een gespecialiseerd perinataal centrum te transporteren.

Men heeft lang gedacht dat de voordelen van tijdswinst door tocolyse volledig vervallen bij een zwangerschapsduur van meer dan 34 weken. Maar in de afgelopen jaren is gebleken dat de duur van de ziekenhuisopname en de – meestal milde of omkeerbare – neonatale morbiditeit significant lager zijn als de geboorte kan worden uitgesteld van 34 weken zwangerschapsduur naar 35 of 36 weken. Bovendien zijn er in de laatste jaren andere middelen als tocolytica ingezet, die ten minste even effectief zijn en minder bijwerkingen hebben dan de bètamimetica.

Maar omdat de perinatale veiligheid van deze stoffen op lange termijn nog helemaal niet bewezen is, lijkt het raadzaam om de richtlijnen van de wereldwijde wetenschappelijke beroepsverenigingen voor obstetrie en gynaecologie te volgen. Dat wil zeggen: geen systematische of protocollair vastgelegde tocolyse na 34 volledige weken zwangerschap.

Dr. Piet Vanhaesebrouck is kinderarts-neonatoloog bij de afdeling NIC van het UZ Gent. Dit artikel is gebaseerd op een voordracht die de auteur hield ter gelegenheid van de lentevergadering van de VVOG op 11 maart 2006 in Oostende.

Referenties:

1. Duley LMM. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guidelines and Audit Committee of the RCOG. RCOG Guideline N° 1(B) October 2002.
2. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.
3. Penney GC, Cameron MJ. Antenatal corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. Guideline N° 7 Revised February 2004; 1-9. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Guidelines and Audit Committee of the RCOG.
4. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie NVOG Richtlijn N° 3. Dreigende vroeggeboorte medicamenteuze behandeling; november 2004. URL: www.nvog.nl.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist. Management of preterm labor. Obstet Gynecol 2003;101:1039-47.
6. Duley LMM. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guidelines and Audit Committee of the RCOG. RCOG Guideline N° 1(B) October 2002.
7. Jones SC, Brost BC, Brehm WT. Should intravenous tocolysis be considered beyond 34 weeks gestation? Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 356-360.
8. Arnon S, Dolfin T, Litmanovitz I, Regev R, Bauer S, Fejgin M. Preterm labour at 34-36 weeks of gestation: should it be arrested? Paediatr Perinat Epidemiol 2001; 15: 252-256.
9. Jones JS, Istwan NB, Jacques D, Coleman SK, Stanziano G. Is 34 weeks an acceptable goal for a complicated singleton pregnancy? Manag Care 2002; 11: 42-47.
10. Gladstone IM, Katz VL. The morbidity of the 34- to 35-week gestation: should we reexamine the paradigm? Am J Perinatol 2004; 21: 9-13.
11. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2003; (1): CD002255.
12. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2005 Jul 20; (3): CD004452.
13. Loe SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis. Obstet Gynecol 2005;106: 173-9.
14. Van Veen AJ, Pelinck MJ, van Pampus MG, Erwich JJ. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. BJOG 2005; 112: 509-10.
15. Al-Omari WR, Al-Shammaa HB, Al-Tikriti EM, Ahmed KW. Atosiban and nifedipine in acute tocolysis: A comparative study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006; 128: 129-34. Epub 2006 Jan 30.
16. Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Song F, Khan KS. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. BJOG 2003;110:1045-1049.

La femme enceinte

Jusqu'à quand recourir à la tocolyse? Le point de vue du néonatalogue

La tocolyse est une méthode fréquemment utilisée en cas de menace d'accouchement prématuré. Toutefois, ce traitement est contesté. Une question importante consiste à savoir jusqu'à quand la méthode peut être utilisée de manière rationnelle.

P. Vanhaesebrouck

Coordination rédactionnelle:
K. Wils

LECTURE RAPIDE

En théorie, la tocolyse pourrait réduire la morbi-mortalité néonatale en cas de naissance prématurée. Toutefois, cet effet n'est pas démontré. La tocolyse permet bien de gagner du temps, que l'on peut mettre à profit pour favoriser la maturation pulmonaire et transporter la future mère vers un centre spécialisé si nécessaire. Cependant, ces avantages disparaissent après 34 semaines; c'est pourquoi les recommandations ne préconisent pas la tocolyse après 34 semaines. Ces dernières années, les avis relatifs à la tocolyse font à nouveau l'objet de discussions.

Avantages de la tocolyse

En théorie, la tocolyse offre des avantages importants. Si elle était associée à un allongement significatif du séjour intra-utérin, elle pourrait réduire la morbi-mortalité néonatale.

Cependant, il s'avère qu'on n'ob-

serve pas cet effet en pratique. Certes, l'administration intraveineuse de bêta-mimétiques permet de différer significativement l'accouchement, de 24 à 48 heures. Toutefois, les bêta-mimétiques ne diminuent pas les naissances prématurées; ils n'exercent pas d'effet non plus sur la morbi-mortalité néonatale. Sur la base de ce constat, le *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* britannique estime qu'il peut être légitime de ne pas recourir à la tocolyse.¹ Dans certains cas, cette méthode doit pourtant être envisagée.

Gain de temps

La tocolyse entraîne un gain de temps. Celui-ci peut être mis à profit pour administrer des corticostéroïdes à la mère, afin de favoriser la maturation pulmonaire fœtale. La maturation pulmonaire réduit significativement l'incidence et la sévérité du syndrome de détresse respiratoire des nouveau-nés (SDR). En outre, elle diminue l'incidence de mortalité néonatale et d'hémorragies cérébrales intraventriculaires.² En cas de prématurité sévère, on

peut également profiter du temps gagné pour transporter la future mère dans un centre périnatal.

Après 34 semaines, il semble que la contribution de la maturation pulmonaire soit minime en cas de menace d'accouchement prématuré non compliqué. Pour un âge gestationnel compris entre 34 et 36 semaines, la recommandation actualisée du *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* indique que la tendance à la réduction du SDR est positive mais qu'elle n'est plus significative.³

En cas de menace d'accouchement prématuré non compliqué après 34 semaines, le transport de la future mère dans un centre adapté pour la prise en charge et le traitement intensifs des nouveau-nés n'est plus nécessaire. En effet, après 34 semaines gestationnelles, le risque de complications néonatales sévères ou irréversibles est réduit.

En conclusion, il semble peu rationnel d'encore recourir à la tocolyse après 34 semaines de grossesse, étant donné l'absence d'avantages liés au gain de temps.

Tableau 1

Mortalité hospitalière et morbidité à court terme chez les nouveau-nés prématurés*

	34 semaines (n=324)		35 semaines (n=310)		P
	n	%	n	%	
Poids de naissance moyen (g)	2 158		2 429		<0,05
SDR	40	12	11	3	<0,05
Surfactant	15	5	6	2	ns
IPVV >24 heures	29	8	13	4	<0,05
NCPAP	76	23	54	17	ns
Infection conatale	36	11	26	8	ns
Mortalité hospitalière	1	3‰	1	3‰	ns
Durée moyenne de l'hospitalisation (jours)	21		15		<0,05

* Enfants nés après une durée gestationnelle de 34 et 35 semaines, hospitalisés dans un service de néonatalogie belge en 2004. On ne relève pas de différences significatives entre les deux groupes en ce qui concerne la morbidité néonatale sévère comme IVH, cPVL, BPD, ROP et NEC (cf. texte).

NCPAP: *nasal continuous positive airway pressure* (ventilation à pression positive nasale continue); IPVV: *intermittent positive pressure ventilation* (ventilation intermittente à pression positive).

Recommandations

L'utilité douteuse de la tocolyse après 34 semaines de grossesse ressort également des avis d'associations scientifiques de gynécologie-obstétrique, tant en Europe qu'aux États-Unis.⁴⁻⁶ Ces associations estiment qu'après 34 semaines de grossesse, le risque de complications néonatales diminue à un point tel que la tocolyse et le traitement par corticostéroïdes ne sont généralement plus indiqués. Les données qui étayaient cette recommandation possèdent le plus haut degré de preuve possible.

En cas de menace de contractions après une rupture prématurée de la poche des eaux, il faut à tout le moins autoriser la naissance lorsque la grossesse a plus de 34 semaines. Cette attitude fait l'objet d'un assez large consensus.

Nouvelles tendances

Depuis 2000, en dépit des recommandations claires, la littérature médicale pose régulièrement la question de

savoir s'il ne faut malgré tout pas envisager une tocolyse intraveineuse après 34 semaines. Cette remise en cause résulte de deux nouvelles tendances.

Tout d'abord, certaines preuves indiquent qu'après 34 semaines de grossesse, la morbidité néonatale est supérieure à ce qu'on imagine, en particulier la morbidité respiratoire. Par conséquent, le fait de différer l'accouchement, ne fût-ce que d'une semaine, resterait utile. Par ailleurs, de nouveaux tocolytiques ont fait leur apparition; ils ont beaucoup moins d'effets indésirables que les bêta-agonistes, tout en étant aussi efficaces.

LECTURE RAPIDE Plusieurs études démontrent que le fait de différer la naissance de la 34^e à la 35^e semaine réduit significativement la morbidité néonatale. L'incidence de SDR surtout est clairement plus élevée après 34 semaines qu'après 35 semaines.

Diminution de la morbidité néonatale

Plusieurs chercheurs sont arrivés à la conclusion que la morbidité néonatale diminue encore significativement, même après la 34^e semaine de grossesse.⁷⁻⁹

Différents auteurs constatent une incidence significativement plus élevée de SDR néonatal lorsque la naissance se produit après 34 semaines par rapport à une naissance après 35 ou 36 semaines de grossesse. Ainsi, Gladstone et ses collaborateurs ont mentionné un risque relatif d'intubation presque quatre fois plus élevé chez les enfants nés après 34 semaines (17%) par rapport aux enfants nés après 35 semaines (4%).¹⁰

Étude personnelle

Nous avons également mené une étude à ce sujet, sur la base des données disponibles dans une banque de données géographiques prospectives. La nouvelle étude incluait 5 457 nouveau-nés ayant séjourné dans 17 des 19 services belges de néonatalogie (NIC, *Neonatal Intensive Care*) au cours de l'année 2004. Nous avons comparé la mortalité et la morbidité à court terme de nouveau-nés venus au monde après une grossesse de 34 semaines révolues (n=324) à celles d'enfants nés après 35 semaines (n=310). Pour cette évaluation, seuls ont été sélectionnés les enfants nés sur place (*inborns*) et les transferts *in utero*. Nous avons comparé exclusivement les enfants prématurés nés spontanément qui ne présentaient pas de malformations congénitales sévères.

À l'instar des autres études récentes, nous avons relevé une diminution significative de l'incidence de SDR néonatal: de 12% à 34 semaines à 3% à 35 semaines. De même, le nombre d'enfants ayant eu besoin d'une respiration artificielle pendant plus de 24 heures était significativement différent (8% versus 4%). Le même constat s'appli-

quait à la durée moyenne de l'hospitalisation. La mortalité et la morbidité sévère étaient tout à fait exceptionnelles et ne différaient pas entre les groupes d'âge. La mortalité ne représentait qu'un seul cas dans chaque groupe. Par morbidité sévère, nous entendons des affections telles qu'une hémorragie cérébrale (IVH), une leucomalacie périventriculaire kystique (cPVL), des maladies pulmonaires chroniques (CLD ou BPD), la rétinopathie des prématurés (ROP) et l'entérocolite nécrosante (NEC). Le tableau 1 reprend un aperçu des résultats.

LECTURE RAPIDE En raison d'un meilleur rapport entre l'efficacité et les effets indésirables, l'atosiban, la nifédipine et l'indométacine ont supplanté les bêta-mimétiques comme produits de choix. Toutefois, des questions persistent quant à la sécurité de ces produits.

Nouveaux tocolytiques

À l'échelle mondiale, toutes les recommandations récentes donnent la préférence aux mêmes produits plus récents.⁴⁻⁶

L'atosiban et la nifédipine ont supplanté les bêta-mimétiques en tant que produits de référence. À l'heure actuelle, même l'indométacine remporte la préférence par rapport aux bêta-mimétiques.

Profil plus favorable

Le succès des produits plus récents est dû au fait que ces substances possèdent un meilleur rapport entre l'efficacité et les effets indésirables.

Une méta-analyse révèle que la nifédipine est aussi efficace comme tocolytique que les bêta-mimétiques mais qu'elle provoque beaucoup moins d'effets indésirables chez la mère et l'enfant.¹¹

En ce qui concerne l'atosiban, un antagoniste des récepteurs à l'ocytocine, une méta-analyse a démontré qu'il est ni plus ni moins efficace que les bêta-mimétiques sur le plan tocolytique; par contre, l'atosiban entraîne moins d'effets indésirables maternels et néonataux à court terme.¹²

L'indométacine apparaît également aussi efficace que les bêta-mimétiques et possède moins d'effets indésirables. Provisoirement, la tendance en faveur d'une diminution des effets indésirables maternels, fœtaux et néonataux est moins significative avec ce produit qu'avec la nifédipine et l'atosiban. Par conséquent, l'indométacine n'a pas encore atteint le même degré de préférence que l'atosiban et la nifédipine dans les recommandations.¹³

Sécurité

En dépit du meilleur rapport entre les effets désirés et non désirés, il faut encore faire des remarques au sujet de la sécurité des produits plus récents.

En 1987, une étude expérimentale menée chez des brebis gravides avait déjà attiré l'attention sur le danger potentiel d'hypoperfusion placentaire en cas d'utilisation de nifédipine. Récemment, un cas inquiétant a été publié: il relatait un brusque décès fœtal consécutif à une hypotension maternelle aiguë, après seulement 2 doses de charge de 10 mg de nifédipine.¹⁴ En outre, nous ne pouvons pas ignorer le fait qu'en Belgique, la nifédipine est enregistrée comme antihypertenseur et non comme tocolytique. L'apparition d'effets indésirables jusqu'à présent inconnus pourrait générer des problèmes médicolégaux.

Les effets à long terme de l'atosiban sur les enfants exposés ne sont pas encore connus.

Atosiban versus nifédipine

Jusqu'à présent, on n'établit aucune distinction entre les deux produits de

référence, à savoir la nifédipine et l'atosiban, qui n'ont été comparés directement qu'une seule fois.⁵ Si les deux produits ont été jugés équivalents, il est apparu que l'atosiban entraîne significativement moins d'effets indésirables maternels.

Auparavant, seule une méta-analyse était disponible, qui comparait indirectement la nifédipine et l'atosiban. Elle avait été établie au moyen de l'analyse croisée de 9 études contrôlées randomisées (RCT) ayant comparé la nifédipine et des bêta-agonistes et de 4 RCT ayant comparé l'atosiban et des bêta-agonistes.¹⁶ Il en était ressorti que la nifédipine réduit significativement plus le SDR néonatal que l'atosiban. En outre, la nifédipine présente l'avantage non négligeable d'être beaucoup moins onéreuse et de pouvoir être administrée plus facilement, par voie orale.

Conclusion

Globalement, le traitement tocolytique n'est pas associé à un meilleur pronostic périnatal. Sur la base de ceci, nous pouvons conclure qu'il est justifié de ne pas recourir à la tocolyse. Par contre, la technique se révèle judicieuse s'il faut gagner du temps pour favoriser la maturation pulmonaire ou transporter la femme enceinte dans un centre périnatal spécialisé.

On a longtemps pensé que les avantages du gain de temps apportés par la tocolyse disparaissaient complètement lorsque la durée gestationnelle dépassait 34 semaines. Cependant, l'expérience des dernières années a montré une réduction significative de la durée de l'hospitalisation et de la morbidité néonatale – généralement légère ou réversible – si la naissance peut être différée de 34 semaines gestationnelles à 35 ou 36 semaines. Par ailleurs, ces dernières années ont été marquées par l'introduction de nouveaux tocolytiques, lesquels sont aussi efficaces que les bêta-mimé-

tiques, tout en présentant moins d'effets indésirables.

Cependant, la sécurité périnatale de ces produits n'est pas encore tout à fait prouvée à long terme. Dès lors, il semble judicieux de suivre les recommandations des associations mondiales de gynécologie-obstétrique. En d'autres termes, on exclut le recours à la tocolyse systématique ou protocolaire après 34 semaines gestationnelles révolues.

Le **Dr Piet Vanhaesebrouck** est pédiatre-néonatalogue au service de néonatalogie de l'UZ Gent. Cet article est basé sur un exposé que l'auteur a présenté à l'occasion de la réunion de printemps de la VVOG le 11 mars 2006 à Ostende.

Références:

1. Duley LMM. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guidelines and Audit Committee of the RCOG. RCOG Guideline N° 1(B) October 2002.
2. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.
3. Penney GC, Cameron MJ. Antenatal corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. Guideline N° 7 Revised February 2004; 1-9. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Guidelines and Audit Committee of the RCOG.
4. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie NVOG Richtlijn N° 3. Dreigende vroeggeboorte medicamenteuze behandeling; november 2004. URL: www.nvog.nl.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist. Management of preterm labor. Obstet Gynecol 2003;101:1039-47.
6. Duley LMM. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guidelines and Audit Committee of the RCOG. RCOG Guideline N° 1(B) October 2002.
7. Jones SC, Brost BC, Brehm WT. Should intravenous tocolysis be considered beyond 34 weeks gestation? Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 356-360.
8. Arnon S, Dolfin T, Litmanovitz I, Regev R, Bauer S, Fejgin M. Preterm labour at 34-36 weeks of gestation: should it be arrested? Paediatr Perinat Epidemiol 2001; 15: 252-256.
9. Jones JS, Istwan NB, Jacques D, Coleman SK, Stanziano G. Is 34 weeks an acceptable goal for a complicated singleton pregnancy? Manag Care 2002; 11: 42-47.
10. Gladstone IM, Katz VL. The morbidity of the 34-to 35-week gestation: should we reexamine the paradigm? Am J Perinatol 2004; 21: 9-13.
11. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2003; (1): CD002255.
12. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2005 Jul 20; (3): CD004452.
13. Loe SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis. Obstet Gynecol 2005;106: 173-9.
14. Van Veen AJ, Pelinck MJ, van Pampus MG, Erwich JJ. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. BJOG 2005; 112: 509-10.
15. Al-Omari WR, Al-Shammaa HB, Al-Tikriti EM, Ahmed KW. Atosiban and nifedipine in acute tocolysis: A comparative study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006; 128: 129-34. Epub 2006 Jan 30.
16. Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, et al. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. BJOG 2003;110:1045-1049.